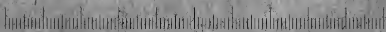
# 1874



# Thibaut



DE

# LA JUSQUIAME

ET DE

# L'HYOSCYAMINE

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE
DE PHARMACIE DE PARIS




*Le Juillet 1874, à heures*

PAR

**David THIBAUT**

Né à Lille (Nord).

Interne des hôpitaux de Paris
Membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.

PARIS
A. DERENNE, RUE SAINT-SÉVERIN, 25

1874

# ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

MM. Chatin, Directeur.
Bussy, Directeur honoraire.

ADMINISTRATEURS

MM. Chatin, Directeur.
Berthelot, Professeur titulaire.
Planchon, Professeur titulaire.

PROFESSEURS

| | | |
|---|---|---|
| MM. Chatin | . . . . | Botanique. |
| Berthelot | . . . | Chimie organique. |
| Milne-Edwards | | Zoologie. |
| Buignet | . . . . | Physique. |
| Chevallier | . . | Pharmacie galénique |
| Planchon | . . . | Histoire naturelle des médicaments. |
| Bouis | . . . . . | Toxicologie. |
| Beaudrimont | . . | Pharmacie chimique |
| Riche | . . . . . | Chimie inorganique. |

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MM. Bouchardat.
Gavarret.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. Caventou.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. L. Soubeiran.
Bourgoin.
Jungfleisch.

MM. Le Roux.
Marchand.

M. CHAPELLE, *Secrétaire.*

**NOTA.** *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A MON PÈRE, A MA MÈRE

**Je dédie ce faible témoignage de ma reconnaissance.**

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A M. J. PERSONNE

**Pharmacien en chef à l'hôpital de la Pitié.**

A M. LE D[r] L. LABBÉ

**Chirurgien à l'hôpital de la Pitié.**

A M. BAUDRIMONT

**Professeur à l'Ecole de pharmacie de Paris.**

A M. LE D[r] CAZENEUVE

**Directeur de l'Ecole de Médecine et de pharmacie de Lille.**

# DE LA JUSQUIAME

ET DE

# L'HYOSCYAMINE




## HISTORIQUE

La jusquiame υς υοσκυαμος est une plante connue de la plus haute antiquité. Homère la cite sous le nom de Nepenthes. Après lui, quand ses propriétés furent mieux connues, l'imagination vive des anciens lui donna des noms en rapport, tantôt avec son aspect physique, tantôt avec ses propriétés toxiques et médicales. Elle prend alors le nom de *Fève de Jupiter (Faba Jovis),* d'*Appollinaire* du nom d'Apollon, inventeur de la médecine. On la trouve encore citée dans les auteurs sous le nom de *Symphonica* à cause de la disposition de sa fleur sur la tige et de sa ressemblance avec un instrument de musique appelé orgue hydraulique et cité par Vitruve.

Par la multiplicité des noms que nous venons de rappeler, on voit combien cette plante était connue et employée dans l'antiquité. Aussi n'est-il pas de médecins ou naturalistes distingués de cette époque qui ne la décrivent et n'en expliquent les propriétés.

Hippocrate (460 av. J.-C.) emploie toutes les parties de la plante. A l'intérieur, il prescrit dans les affections utérines les fruits de jusquiame macérés dans du vin et fait remarquer les effets de cette préparation sur le système nerveux. Contre le tétanos et la stérilité il emploie les graines, les feuilles et les racines associées à d'autres substances tantôt en fomentations, tantôt en fumigations. Théophraste, Aristote (371-384 av. J.-C.), surtout Dioscoride s'en sont surtout occupés. Ce dernier en fait une description qui se rapporte tout à fait à la plante que nous connaissons. Il admet trois espèces de jusquiame :

*La première* à fleurs pourpres et à semences noires;

*La seconde* à fleurs blanches et à semences blondes (subflava);

*La troisième* à fleurs et semences blanches semblables à celles du Velar.

Les deux premières espèces étaient réputées vénéneuses et rejetées de l'emploi médical. La préférence était donnée à la dernière. Nous verrons plus loin que c'est le contraire qui a lieu chez nous.

Pline nous donne encore des détails intéressants sur cette plante, mais ils ne diffèrent guère de ceux de Dioscoride, si ce n'est qu'il admet quatre espèces de jusquiame qu'il caractérise de la façon suivante.

*La première* (Hyoscyamus reticulatus) a la graine noire, la fleur presque pourpre, elle est épineuse et croît dans la Galicie.

*La seconde* (Hyoscyamus Niger L.) est plus garnie de branches et plus haute que le pavot.

*La troisième* (Hyoscyamus purpureus L.) possède une graine semblable à celle de l'Iriac.

*La quatrième* (Hyoscyamus Albus) est molle, lanugineuse, plus grosse que les autres et possède des graines blanches. Toutes, d'après Pline, donnent la folie.

Galien prescrit lui aussi la jusquiame et donne la préférence à la blanche dont il reconnaît toutefois la moindre activité.

Chez les Arabes, on employait aussi la jusquiame comme agent médical et nous la voyons figurer dans une mixture assez compliquée comme du reste toute leur thérapeutique. Nous la citerons comme originalité.

Suc de ciguë et jusquiame $\overline{aa}$, 4 mitskal.

| | | |
|---|---|---|
| Castoreum<br>Poivre blanc<br>Myrrhe<br>Opium | $\overline{aa}$ | 1 mitskal. |

On pulvérise le tout et on verse dessus deux onces de vin doux, on expose au soleil la préparation et on la laisse jusqu'à ce qu'elle ait pris la consistance pilulaire. On fait des pilules comme une fève d'Egypte et on en prend deux dans trois onces de vin doux (Maumonide, *Traité des Poisons*).

Les Egyptiens employaient la jusquiame blanche dans la médecine des enfants et utilisaient pour l'éclairage l'huile que ses semences contiennent en très-grande quantité.

Pallas raconte, en outre, que dans ses voyages, il a rencontré en Egypte une jusquiame nommée *Hyoscyamus physaloïdes* qu'on torréfiait et qu'on buvait en infusion. Une plante dont les propriétés sont narcotiques à un moindre degré que l'opium, il est vrai, ne devait point être laissée de côté par les Orientaux, pour qui les narcotiques sont une nécessité de la vie. Aussi les voit-on chercher dans la jusquiame ce délire et cette extase qui minent leur santé et leur intelligence. Elle entrait, en effet, dans ce fameux *briz-buid* dont les femmes d'Orient faisaient un si grand usage.

Après avoir passé en revue l'histoire de la jusquiame dans l'antiquité, arrivons au moyen-âge. Là on ne recherche plus dans cette plante comme dans les temps anciens ses propriétés salutaires. On s'en sert pour exploiter les intelligences de cette époque déjà trop portées à la superstition. Aussi quitte-elle le domaine de la médecine pour entrer complétement dans celui du charlatanisme. Elle porte alors le nom d'*herbe aux diables, herbe aux sorciers*. Tout le monde connaît l'histoire de ce berger qui s'introduisait dans le rectum un onguent à base de jusquiame pour se procurer des hallucinations et exploiter la crédulité du peuple. Plenck raconte aussi dans sa toxicologie, l'histoire de soldats danois qui furent enivrés à l'aide de jusquiame mêlée à leur vin et massacrés par leurs ennemis.

Si nous quittons le moyen-âge pour entrer dans les temps modernes, nous ne voyons pas davantage la jusquiame figurer dans la thérapeutique de l'époque. Ambroise Paré

lui-même, au XVI^e siècle, ne s'en sert pas comme médicament. Il la considère comme toxique, énumère les symptômes que procure son ingestion et les moyens de les prévenir. Citons ses propres paroles : « La jusquiame induit « en aliénation d'esprit tels que si estait ivre, un tourment de corps tel que les malades se distordent les « membres avec tremblement, surtout, ce venin est insigne, « C'est que les malades sortent tellement hors des sens « que l'imagination en eux troublée, ils pensent qu'on les « fouette par tout le corps, bégayant de voix et bramant « comme âne et hennissant comme chevaux.

Il prescrit alors comme contrepoison les pistaches mangées en grande quantité, la thériaque, le mithridate. Il fait prendre de la rue et du lait (XXIX^e livre, page 504).

A partir de cette époque, la jusquiame reste complètement dans l'oubli et ne reçoit aucune application médicale. Elle ne reparaît dans la thérapeutique qu'au XVII^e siècle. Alors une sorte d'engouement pour les solanées s'empare des médecins et on commence à s'occuper sérieusement de l'étude des propriétés de ces plantes.

Weddel, Slewogt et Storck surtout, en 1762, font, par leurs travaux, reprendre à la jusquiame la place qu'elle avait cessé d'occuper pendant longtemps en thérapeutique. Mais, à côté de ces médecins distingués, s'élèvent des contradicteurs qui déclarent usurpé le rang qu'on voulait assigner à la jusquiame dans la matière médicale. Méglin, dans une série d'articles remarquables publiés dans le journal de Leroux et Corvisart (t. XXII, XXXIII, XXVII)

répondit victorieusement à toutes les objections qui furent produites.

A la suite de ces travaux, la jusquiame semblait avoir définitivement pris pied en thérapeutique, quand de nouvelles expériences furent tentées par Fouquier et Ratier, à la Charité, avec un extrait préparé par Planche, dont voici le *modus faciendi* :

Plante sèche macérée à 20° avec alcool à 22 R. On emploie 4 parties alcool pour 1 de plante. On filtre, on distille et on obtient un résidu qu'on évapore en consistance d'extrait. Il a une belle couleur verte (*Journ. de Pharm. et Chimie,* 1825).

Les résultats qu'ils publièrent alors furent défavorables à l'emploi de la jusquiame en médecine, quoiqu'ils reconnussent toutefois son action sur le cerveau et l'intestin. Mais cette opinion ne prévalut pas, grâce aux travaux de Merat et Delens, Martin Solon d'abord, puis plus récemment, ceux de Trousseau et Pidoux. Leurs résultats ont encore été confirmés dans ces derniers temps par le travail de M. le docteur Oulmont, sur l'*hyoscyamine.*

---

## BOTANIQUE

La Jusquiame est une plante appartenant à la Pentandrie monogynie de Linné et à la grande famille des Solanées de Jussieu. Tournefort le premier en a fait un genre particulier caractérisé par son fruit capsulaire s'ouvrant par un opercule situé à sa partie supérieure et un embryon recourbé dans un albumen charnu, ce genre contient une quinzaine d'espèces qui toutes appartiennent à la Flore de l'ancien continent. Aucune de ces plantes n'a encore été rencontrée ni en Australie ni en Amérique. Caractérisons d'abord par quelques mots le genre Hyoscyamus, laissant les développements pour les espèces les plus communément employées en médecine.

Le *genre Hyoscyamus* fait partie de la classe des Solanées à fruit sec. La tige est généralement recouverte d'un enduit visqueux. Les feuilles sont alternes et dentées dans la plus grande partie de la plante et deviennent géminées aux environs de la fleur. Les fleurs sont directement appliquées sur l'axe et solitaires. Le calice urcéolé a cinq dents. La corolle infundibuliforme a cinq lobes obtus et inégaux. Les étamines au nombre de cinq sont insérées au fond du tube de la corolle. Les anthères sont à déhiscence introrse par des fentes longitudinales. L'ovaire biloculaire porte des placentas contenant un grand nombre

d'ovules. Le style est persistant. Le fruit entouré par le calice accrescent est capsulaire et s'ouvre par un opercule à la partie supérieure. L'embryon est arqué dans un albumen charnu.

*Hyoscyamus Niger*. Cette plante la plus usitée du genre en médecine a reçu le nom de Jusquiame noire ou Hanebane potelée. Ce dernier nom d'origine anglaise veut dire tue-poule. Très toxique pour l'homme, les poissons, les poules et les cerfs, elle est mangée sans danger par les chevaux et les moutons. Elle croît généralement sur les bords des chemins près des ruines et des vieux édifices. Elle est très commune dans les environs de Paris et dans la partie septentrionale de la France. Elle est assez rare dans le midi où on ne rencontre guère que la jusquiame blanche. Cette plante est généralement bis annuelle. Les racines sont grosses, pivotantes, noirâtres à la partie externe et blanchâtres à la partie interne. Quelquefois on les a confondues avec des racines de panais et de chicorée, cette erreur a souvent occasionné des accidents.

La tige issue de cette racine n'est pas très-élevée, elle dépasse rarement 50 à 60 centimètres de hauteur. Elle est ronde, ligneuse, dure et rameuse, sa surface est recouverte de poils munis à leur base de glandes sécrétant un liquide visqueux qui rend cette plante grasse au toucher et lui communique une odeur nauséuse et repoussante.

Les feuilles sont généralement alternes et recouvertes de

poils analogues à ceux trouvés sur la tige. A la partie inférieure de la plante, elles possèdent un pétiole qui disparaît à mesure que l'on monte vers la fleur. Les feuilles proches de la fleur sont sessiles et amplexicaules, et d'alternes deviennent géminées. Au reste ce changement n'est pas le seul qui s'opère dans la feuille. A la partie inférieure ses bords sont sinueux et découpés, sa coloration d'un vert foncé. Au voisinage de la fleur au contraire la couleur des feuilles devient d'un vert pâle, ses bords sont plus profondément découpés et les poils qui couvraient la feuille deviennent moins nombreux surtout à la face supérieure du limbe.

Les feuilles de la jusquiame sont disposées sur la tige suivant une spire allant de droite à gauche avec un ordre de 2/5. Avant de décrire la fleur de la jusquiame, il serait bon de dire quelques mots de sa disposition sur la tige, c'est-à-dire de son mode d'inflorescence.

L'axe principal dans la jusquiame est toujours arrêté par une fleur ; mais avant de se terminer il porte une bractée à l'aisselle de laquelle naît un autre axe qui tend à prendre la position verticale et rejette ainsi la fleur sur le côté. Mais sur cet axe secondaire la spire foliaire, au lieu d'aller de droite à gauche comme dans l'axe principal, va de gauche à droite. Il y a hétérodromie. Il s'en suit donc que la bractée mère de l'axe 1 étant à droite, la bractée mère de l'axe 2 se trouvera à gauche et toujours à 2/5 de circonférence de la bractée 1. La bractée mère de l'axe 3 toujours en vertu de l'hétérodromie se trouvera à droite de la bractée 2

et sur la même verticale que la bractée 1. Ainsi de suite pour les bractées mères des axes 4 et 5. Or, comme dans les cymes unipares, les fleurs sont toujours diamétralement opposées aux bractées on s'explique facilement comment les fleurs de la jusquiame sont rangées comme les bractées sur la pseudo-tige, c'est-à-dire sur deux lignes verticales et parallèles.

Le calice de la jusquiame noire est urcéolé, terminé par cinq dents triangulaires, mucroné, veiné et réticulé. La corolle est infundibuliforme présentant de petites bosses à la partie inférieure de son tube. Le tube est court, le limbe oblique à lobes inégaux, obtus, le supérieur plus grand. Elle possède une coloration d'un jaune sale marquée au milieu de veinures d'un noir pourpre. Les étamines sont au nombre de cinq. Leurs filets un peu velus sont insérés à la partie inférieure de la corolle. Les anthères oblongues et violettes sont biloculaires s'ouvrant par des fentes longitudinales.

Le fruit est une capsule recouverte par le calice accrescent qui a pris un développement considérable, comme nous l'avons dit plus haut. La déhiscence du fruit en pixide est caractéristique du genre.

Les graines sont nombreuses et de coloration noire quand on les laisse arriver à maturité. Mais le plus souvent elles présentent un aspect gris blanchâtre qui tient à ce qu'elles ont été récoltées avant maturité du fruit. Ces graines sont comprimées, petites et réniformes. Elles possèdent à peine un millimètre de longueur. Leur couleur est

gris brunâtre ou d'une teinte un peu plus pâle. Elles sont toutes très finement réticulées à la surface. Elles contiennent comme les semences de datura un embryon oléagineux enveloppé par deux membranes très adhérentes entre elles. L'embryon qui est dans cet albumen est recourbé en forme de 9, sa radicule est placée à la partie inférieure et cylindrique. Les cotylédons placés l'un à côté de l'autre sont très allongés. La première enveloppe extérieure est composée d'une rangée de grosses cellules à parois extérieures minces mais fortement épaissies sur les cotés et sur la face intérieure. La seconde enveloppe est formée de cellules très petites étendues longitudinalement et appliquées les unes contre les autres. Les cellules de l'albumen sont polyédriques et contiennent de la matière granuleuse et des gouttelettes d'huile (1).

La graine de jusquiame est la partie de la plante la plus active. Le commerce la fournit en grande quantité, mais il peut arriver qu'elle soit falsifiée et même remplacée par des semences d'ammi. Ces dernières sont facilement caractérisées par leurs crénelures et leurs deux styles persistants, tandis que les semences de jusquiame sont complétement irrégulières.

*Hyoscyamus Albus*. Cette variété de jusquiame ne se rencontre que rarement aux environs de Paris. Elle croît surtout dans le midi de la France. On la trouve aussi dans la

(1) Cette description microscopique des semences de jusquiame est tirée du cours de Matière médicale que professe M. Planchon à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris.

Lorraine, le Languedoc et la Provence. Elle se distingue facilement de la précédente par sa moindre stature qui ne s'élève guère au-delà de 30 à 40 centimètres. Elle est moins rameuse que la jusquiame noire, sa tige est encore velue et cotonneuse ainsi que ses feuilles. Ces dernières sont toutes pétiolées aussi bien à la partie inférieure qu'à la partie supérieure. Les bords des feuilles de la partie inférieure sont plus découpés que les bords de celles de la partie supérieure qui sont presqu'entières. L'odeur qu'elle répand est encore nauséeuse et repoussante mais à un moindre degré que celle de la Jusquiame noire.

La disposition de la feuille sur la tige est encore suivant l'ordre de 2/5 et l'inflorescence est scorpioïde. Le calice est campanulé à cinq dents et dépasse la corolle. Cette dernière est blanchâtre ou d'un jaune très pâle. Les étamines, aussi au nombre de cinq, sont déclives à filets subulés, velus et colorés en violet. L'ovaire et le fruit sont identiques à ceux de l'espèce précédente. Les graines sont blanches, et restent telles à la maturité. Jamais elles ne présentent la teinte noirâtre de celles de l'Hyoscyamus niger.

*Hyoscyamus Aureus.* Cette plante qu'on rencontre dans le midi de la France et dans l'Orient se rapproche beaucoup de la précédente par ses feuilles munies de pétioles, arrondies et par la coloration jaune de ses fleurs. Les feuilles sont presque glabres sur leur face supérieure. Leurs bords sont dentés irrégulièrement et à dents aiguës. Les fleurs sont pédunculées et très irrégulières. Les deux lobes

inférieurs sont très raccourcis et dépassés par les étamines. Les filets des étamines sont violets comme dans l'Hyoscyamus Albus. Elle est bisannuelle.

*Hyoscyamus Orientalis.* Certains auteurs rattachent cette plante au genre Hyoscyamus, mais les avis sont partagés à cet égard. Dunal la range dans le genre *Scopolia*. Endlicher dans le genre *Belenia* et il la caractérise par ces mots : « Corola œqualis, flores paniculati ». La cause de cette divergence d'opinion vient de ce que l'inflorescence de la plante semble différer de celle d'un Hyosciamus proprement dite. D'après M. Cauvet cette différence est plus apparente que réelle. En effet si l'on examine avec soin l'inflorescence d'un Hyoscyamus Orientalis on remarque qu'elle est à peu près identique à celle d'une jusquiame noire. En effet l'axe primitif étant terminé par une fleur, on voit que, sur chaque rameau qui naît de l'axe primitif, l'inflorescence est scorpioïde. On pourrait donc dire que l'inflorescence de l'Hyoscyamus Orientalis est une cyme ombellée dont les rayons sont des cymes unipares scorpioïdes.

---

# PHARMACOLOGIE

La pharmacologie *de la jusquiame* n'offre que peu de faits intéressants, aussi nous bornerons-nous à indiquer les préparations les plus usitées. La jusquiame noire est la seule dont le codex prescrit l'emploi. Les feuilles sèches ou fraîches et les graines sont les parties de la plante qui entrent dans toutes les préparations pharmaceutiques tant officinales que magistrales. Jusqu'à présent on a presque toujours donné la préférence aux feuilles, c'est un tort à notre avis. En effet dans nos recherches nous avons eu l'occasion de comparer plusieurs fois la quantité d'alcaloïde contenue dans les feuilles et les semences, et toujours nous avons remarqué que pour des poids égaux les semences contenaient plus de principe actif. Avant d'énumérer les différentes préparations de jusquiame, il est un point sur lequel nous devons attirer l'attention. Généralement quand on achète dans le commerce de la jusquiame, on se préoccupe peu si la plante est de première ou de seconde année. Cependant cela a son importance. Car MM. Harles et Houlton ont démontré que les produits de la plante récoltée en seconde année l'emportaient de beaucoup en activité sur ceux récoltés la première année. Plus tard M. Donavan confirma ces observations et donna le moyen de reconnaître à

quelle sorte de jusquiame l'on avait affaire. Le moyen est basé sur l'examen de la teinture. En effet si elle reste limpide, c'est que la jusquiame est de première année, tandis qu'elle est de seconde année si elle devient trouble et laiteuse.

La feuille de jusquiame est employée tantôt à l'état frais, tantôt à l'état sec. Dans le premier cas elle sert à préparer une huile.

| | |
|---|---|
| Feuilles de jusquiame fraîches | 100 |
| Huile d'olive | 200 |

Pilez les feuilles, mélangez-les avec l'huile, puis faites bouillir sur un feu doux jusqu'à ce que toute l'eau de végétation soit dissipée ; on laisse digérer quelques heures encore, on passe avec forte expression et l'on clarifie par le filtre ou le repos.

Elles entrent en outre avec les autres solanées dans le baume tranquille.

Le suc exprimé de la jusquiame sert à préparer plusieurs extraits : le premier se fait simplement en étendant sur des assiettes le suc non-dépuré et en faisant sécher à l'étuve à une température qui ne doit pas dépasser 30 à 35°. Cet extrait mis en vogue par Storck, est aujourd'hui complétement abandonné.

Pour obtenir le second extrait on commence par coaguler par la chaleur l'albumine végétale et la chlorophylle ; on passe à travers une chausse, et le liquide clair est évaporé en consistance d'extrait mou. On obtient ainsi 2 pour cent d'extrait.

Le troisième se prépare par la méthode de Pache en traitant la plante verte par son poids d'alcool à 85°, filtrant et concentrant d'après les expériences du professeur Schroff de Vienne; cette dernière préparation est trois fois plus active que l'extrait de suc dépuré, et deux fois plus que l'extrait alcoolique ordinaire. On fait encore avec la feuille fraîche de jusquiame une alcoolature avec partie égale de plantes fraîches et d'alcool à 86°.

Les feuilles sèches sont employées tantôt en poudre, tantôt en injection dans la proportion de 50 grammes pour un litre d'eau bouillante; deux extraits sont retirés de la plante sèche. Le premier en évaporant simplement l'infusion de la feuille. Le second et le plus employé s'obtient en traitant dans un appareil à déplacement les feuilles de jusquiame grossièrement pulvérisées, par de l'alcool à 56°. Pour une partie de feuilles on emploie généralement six parties d'alcool, on retire l'alcool par distillation, et on concentre jusqu'à consistance d'extrait mou les liqueurs aqueuses qui restent. Le rendement est d'environ de 26 gr. d'extrait pour cent de feuilles.

C'est la préparation de jusquiame la plus universellement employée.

La teinture alcoolique se fait aussi en soumettant à la lixiviation les feuilles sèches et grossièrement pulvérisées avec de l'alcool à 56°. On retire 5 parties de produit ou seulement quatre parties d'après M. Persone; la teinture éthérée est obtenue de la même façon.

Le sirop de jusquiame se prépare à l'aide de teinture alcoolique ajoutée au sirop de sucre dans les proportions suivantes.

| | |
|---|---|
| Teinture alcoolique de jusquiame | 75 gr. |
| Sirop de sucre | 1,000 gr. |

Cinq grammes ou une cueillerée à café de ce sirop correspondent à 0, gr. 17 de teinture et à 0, gr. 012 d'extrait alcoolique ordinaire.

Avec les semences de jusquiame on fait un extrait alcoolique en traitant une partie de semences broyées au moulin par 6 p. d'alcool à 56° bouillant. On laisse refroidir et on retire l'alcool par distillation ; on reprend alors par un peu d'eau pour séparer un peu de matière grasse, on filtre et on évapore en consistance d'extrait. On retire par cette méthode 11 parties d'extrait pour 100 de semences employées. Cette préparation est huileuse mais bien moins que celle obtenue d'après la méthode de M. Marcet, c'est-à-dire en traitant les semences par l'eau bouillante et en évaporant en consistance d'extrait; malgré toutes les précautions on obtient toujours dans ce cas un produit plus huileux que le précédent et sans homogénéité.

En traitant les semences de jusquiame par parties égales d'alcool on a un extrait qui se sépare en deux couches l'une huileuse et l'autre extractive. La première est plus active.

Voici d'après M. Schroff le rang que doit occuper chaque extrait de jusquiame suivant son activité.

1° L'Extrait obtenu avec partie égale de semences et d'alcool à 56 ;

2° Celui préparé par la décoction des semences, évaporation au tiers et précipitation par l'alcool ;

3° Celui provenant de l'évaporation de l'alcoolature ;

4° L'extrait alcoolique ordinaire ;

5° L'extrait suc dépuré ;

La jusquiame entre encore dans bon nombre de formules magistrales. Son extrait alcoolique est pour 1/3 dans les pilules de Méglin, et les pilules de cynoglosse renferment 0, 02 de poudre de semences par pilule.

## CHIMIE

La partie la plus importante et la plus intéressante à la fois de l'étude de la Jusquiame est sans contredit la partie chimique. Aussi est-ce sur ce point que j'ai porté toute mon attention. En effet depuis la découverte d'un alcali organique dans cette solanée, les travaux sur cette plante se sont multipliés en Allemagne sans que nous ayons pu trouver, sauf le travail de M. Clin (1868), rien en France à ce sujet. Loin d'élucider la question et de définir nettement l'alcaloïde de la jusquiame, comme il a été fait dans ces derniers temps pour tant d'autres alcalis organiques, ces travaux sont venus par leur divergence compliquer considérablement les recherches et mettre en suspicion des résultats qu'on considérait comme acquis au début.

Aussi j'ai pensé que pour mieux connaître l'état de la science à ce sujet le moyen le plus simple était de tracer l'historique des travaux qui ont été faits sur cette plante. La première analyse qui ait été faite de la jusquiame est de Fée, (cours d'histoire naturelle T. 11 pag. 425)

Il signale dans cette plante : *Acide gallique. — Mucilage. — Résine. — Sels.* Peucher y trouve ensuite un *acide particulier*, *matière oléagineuse et des sels !* Dœberenner y rencontre du *phosphate de magnésie.*

Mais l'existence d'un alcaloïde dans la jusquiame ne fut signalée qu'en 1820 par une lettre de Van-Mons à Cadet. L'auteur de cette découverte était Brandes qui trouvait en même temps l'atropine dans la Belladone. Il l'appela *Hyoscyamin*. D'après lui ce corps cristallise en longs prismes et forme avec l'acide sulfurique, et l'acide azotique des sels cristallisables. Il ajoute enfin que ce corps se trouve dans toutes les parties de la plante mais en très petites quantités.

Après *Brandes* en 1824 Runge donne un nouveau mode de préparation de l'Hyoscyamine et signale la présence d'un acide particulier dans la jusquiame qui ne jouit nullement des propriétés physiologiques de la plante : Le produit qu'il obtint était pulvérulent et incristallisable. En combinaison avec les acides il donnait des produits cristallisées. Il étudia ensuite avec soin la propriété que possèdent la jusquiame et la belladone de dilater la pupille, et il remarqua que ce pouvoir mydriatique, l'hyoscyamine et l'atropine le conservent même après un contact prolongé avec des matières organiques en putréfaction.

En 1834 parut le grand travail de *Geiger et de Hesse* sur l'hyoscyamine, les auteurs signalent d'abord la grande difficulté qu'il y a d'obtenir l'hyoscyamine vu sa grande solubilité dans l'eau et sa facile altération en présence des alcalis libres. Ils se servent pour l'extraire des semences. Nous allons même citer textuellement leur procédé car c'est à lui que nous nous sommes adressés d'abord pour isoler l'alcaloïde « On traite les semences pulvérisées par l'alcool ou

« bien par de l'eau chaude, on fait évaporer la liqueur à « une chaleur très modérée, on la décolore en la traitant « à plusieurs reprises par de la chaux et de l'acide sulfu- « rique ; on filtre et l'on concentre par évaporation; on ajoute « un excès de carbonate de soude pulvérisé et l'on prive « aussi complétement que possible le précipité de l'alcali « fixe en le soumettant à la presse. On traite par l'alcool « absolu, on reprend en même temps les eaux mères par « de l'éther, on réunit les liqueurs alcooliques et éthérées « et on y ajoute de nouveau de la chaux ; on filtre et on « traite de nouveau le liquide filtré par du charbon de « sang. On retire la majeure partie de l'alcool et de « l'éther. Enfin on fait évaporer à une très douce chaleur « en ajoutant un peu d'eau ; si l'Hyosciamine n'est pas « encore incolore il faut la combiner de nouveau à un acide « et la traiter comme il a été indiqué plus haut.

Voici les caractères du corps ainsi obtenu tels que les auteurs les ont déterminés. L'Hyosciamine cristallise lentement en aiguilles incolores transparentes groupées en étoiles ; les cristaux sont inodores, doués d'une saveur âcre analogue à celle du tabac ; distillée elle se volatilise et ne subit qu'une légère altération. A plusieurs reprises j'ai essayé ce mode de préparation en suivant avec tout le soin possible les indications des auteurs et jamais je n'ai pu obtenir de cristaux d'Hyoscyamine.

Après *Geiger et Hesse* il faut nous transporter en 1865 pour trouver quelque chose sur cet alcaloïde. A cette époque Zletzinski donne un mode de purification de ce

corps, il obtient alors des cristaux dont il détermine la formule.



$$C^{15}H^{17}AzO$$

En traitant la solution de ces cristaux par de l'acide chlorhydrique il obtient un précipité qui a la composition de l'acide santonique et dont la combinaison sodique a pour formule



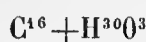
$$C^{15}H^{17}NaO^{3}+4H^{2}O^{2}.$$

D'où il conclut que l'hyoscyamine est le nitrite de l'acide santonique dont la formule est la même que celle de l'alcaloïde.

Ludwig à peu près à la même époque donne, lui aussi, un procédé beaucoup plus simple que le précédent pour l'extraction de l'alcaloïde ; il épuise les semences de jusquiame par l'alcool à 85° distille les 3/4 de l'alcool, puis traite la liqueur ainsi obtenue par l'eau pour en séparer la matière grasse, la solution traitée par la potasse est agitée avec du chloroforme. La solution chloroformique donne pour résidu un alcaloïde jaunâtre à forte odeur de tabac, la solution chlorhydrique est incristallisable, mais traitée par la potasse, elle laisse déposer l'alcaloïde qu'on fait cristalliser dans la benzine sous forme d'aiguilles incolores. Outre cet alcaloïde, Ludwig signale encore dans la jusquiame une matière grasse et une résine colorante azotée.

En 1871 *Höhn* fait connaître le résultat de ses travaux sur cette plante où il découvre deux corps nouveaux. Le mode d'extraction de l'Hyoscyamine qu'il emploie est celui

de *Ludwig* à peu de modification près. Le premier corps nouveau qu'il découvre, il le retire du chloroforme débarrassé de l'alcaloïde par l'eau accidulée. Cette substance cireuse, blanche, formée d'amas d'aiguilles accompagnait l'hyoscyamine ; sa formule est représentée par :



$$C^{16} + H^{30}O^{3}$$

Elle fond entre 208 et 210° Elle est sans odeur ni saveur; si l'on revient alors à la liqueur alcaline d'où le chloroforme à enlevé l'alcaloïde, on voit *Höhn* retirer un second corps nouveau de la façon suivante.

La liqueur alcaline saturée par un léger excès d'acide chlorhydrique est précipitée par le tannin dont il faut avoir soin de ne pas ajouter un excès, on obtient ainsi un précipité jaunâtre qu'on lave à l'eau et qu'on redissout dans l'alcool faible. On ajoute à cette solution un excès de sous-carbonate de plomb récemment précipité. On évapore ce soluté et on traite par l'alcool fort qui laisse une matière visqueuse, jaunâtre qu'on purifie en répétant les traitements précédents. Le résidu final se présente sous la forme d'une substance moins colorée, amorphe, pulvérulente, amère, non alcaline et non azotée. L'auteur lui donne le nom d'*Hyoscypicrine* et leur attribue la formule suivante :



$$C^{27} H^{52} O^{14}$$

Traité par Hesse, ce corps se dédouble en sucre suivant l'équation.



$$(C^{27} H^{52} O^{14}) = 2 (C^{6} H^{12} O^{6} + 3 {}^{14} H^{24} O^{4})$$

Ce corps serait donc un glucoside (1). Höhn signale encore la présence de l'acide sutyrique dans l'eau d'où s'est séparé le précipité tannique.

L'hyoscyamine qu'il obtient est incrista'lisable de même que ses combinaisons avec les acides. Il donne à ce corps la formule :



Il ajoute même qu'on peut le regarder comme de l'atropine dans laquelle 129 d'hydrogène est remplacé par du methylammonium :



Toujours d'après le même auteur, si l'on vient à chauffer de l'hyoscyamine avec de la baryte, on obtient un dédoublement analogue à celui de l'atropine ; nous reviendrons tout à l'heure sur les produits de ce dédoublement.

Quelque temps après, Höhn aborda de nouveau la question en collaboration avec Reichardt. Ces auteurs modifièrent le procédé précédemment employé par Hohn. Ils enlèvent d'abord la matière grasse par des traitements successifs à l'éther, puis ils reprennent par l'alcool qu'ils évaporent en partie. Le résidu aqueux neutralisé est précipité par le tannin. Le tannate d'alcaloïde est décomposé par la chaux, puis repris par l'alcool fort. On évapore et on sature

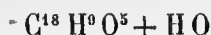
(1) Il me semble que le mode d'extraction de ce glucoside peut faire naître quelques doutes sur son existence réelle dans la Plante. L'auteur ne se sert-il pas pour le retirer du tannin qui est lui-même un glucoside. Or il me paraît bien difficile, malgré le traitement par le sous-carbonate de plomb, qu'il ne reste pas de tannin dans le produit.

l'alcaloïde par l'acide sulfurique. On lave à l'éther, on sature par la potasse et on reprend par l'éther qui donne l'alcaloïde, sous forme d'agrégations cristallines à consistance cireuse fusible à 90°. Chauffé il dégage d'abord une odeur narcotique, salycylique et benzoïque. Il a pour formule :



$$C^{30} H^{23} Az O^{6}$$

Je ferai remarquer que cette formule diffère considérablement de celle donnée précédemment par Höhn. C'est sur le corps ainsi obtenu que ces auteurs étudièrent le dédoublement de l'hyoscyamine sous l'influence de la baryte caustique. Si donc on met cet alcaloïde en contact avec de la baryte caustique qu'on chauffe, il devient poisseux et brunâtre, on filtre, on évapore, et on obtient d'abord une masse amorphe et jaunâtre qui traitée par l'eau additionnée d'acide chlorhydrique abandonne à l'éther un corps acide qui cristallise en aiguilles brillantes sous l'acide sulfurique c'est l'*acide hyoscinique* qui fond de 104 à 105. Il se sublime et a pour formule :



$$C^{18} H^{9} O^{5} + HO$$

Il serait analogue d'après ces auteurs à l'acide *phloretique*.

Si on reprend le résidu insoluble dans l'éther par l'eau et qu'on précipite l'acide chlorhydrique libre par l'oxyde d'argent le liquide filtré laisse à l'évaporation un liquide oléagineux d'une odeur narcotique et fortement alcaline, cristallisant sous l'acide sulfurique et ayant pour formule :



$$C^{12} H^{13} Az.$$

C'est l'hyoscine, ce dédoublement peut se représenter par l'équation.



$$C^{30}H^{23}AzO^{6}=C^{18}H^{10}O^{6}+C^{12}H^{13}Az.$$

A peu près à la même époque *Thorrey* tente encore un nouveau procédé d'extraction de l'hyoscyamine qui ressemble beaucoup à celui de *Ludvvig* sauf une heureuse modification. Il débarrasse dès le début les semences de jusquiame de leur huile par un traitement à l'essence de pétrole. Le produit qu'il obtient est blanc, amorphe, mais cristallisant dans le chloroforme en tables rhomboïdales et en aiguilles dans la benzine.

Le dernier travail publié en Allemagne date de 1873. M. Merck qui en est l'auteur prétend n'avoir jamais obtenu malgré tous ses efforts qu'une masse molle plus ou moins colorée qui soumise avec précaution à la distillation donnerait un corps qui viendrait prendre place à côté de la conicine et de la nicotine. Ce corps neutraliserait les acides mais donnerait des sels difficilement cristallisables. Maintenant que j'ai terminé l'exposé des travaux allemands, il me reste à parler de la thèse de M. *Clin* (1868) ; car il est le seul à ma connaissance qui ait publié en France quelque chose sur l'hyoscyamine. Après avoir vainement cherché à préparer cet alcaloïde par le procédé de *Geiger* et *Hesse* il opéra de la façon suivante : les graines débarrassées de la matière grasse par le sulfure de carbone sont traitées par de l'alcool additionné d'acide acétique. Il distille l'alcool aux trois quarts, sépare par l'eau une certaine quantité de

matière résineuse, puis traite la liqueur fitrée par le tannin. Le précipité additionné de chaux hydratée est repris par de l'alcool absolu et de l'éther dont la distillation laisse l'hyoscyamine comme résidu. Le produit ainsi obtenu est peu coloré, d'une consistance sirupeuse et renfermant dans sa masse des rudiments de cristaux et ressemble beaucoup au produit commercial. Je ferai remarquer que le procédé de *Höhn* et *Reichardt* ressemble, pour le fond du moins, beaucoup à celui de notre compatriote.

Maintenant que nous avons passé en revue tous les travaux allemands, quel résultat pouvons-nous tirer de ce chaos d'opinions diverses. Pouvons-nous même dire ce que c'est que l'hyosciamine, je ne le crois pas. En effet, parmi tous les auteurs qui ont abordé cette question, nous n'en rencontrons guère qui soient du même avis. Tantôt c'est un corps cristallisé, tantôt c'est un corps amorphe, tantôt c'est un alcaloïde volatil qu'on pourrait ranger à côté de la Nicotine et de la Conicine. Si nous comparons les formules qui ont été données, le doute reste le même, car le nitrile de l'acide santonique est loin de ressembler aux deux formules données par Höhn et Reichardt. En présence de ces faits contradictoires, on serait porté à croire, soit à la présence de plusieurs principes organiques alcalins dans la jusquiame, soit à l'impureté des produits sur lesquels l'analyse organique a été faite. Elucider cette question, tel était mon but, malheureusement le résultat que j'ai obtenu est arrivé trop tard et j'ai été forcé, faute

de temps, de constater simplement l'existence d'un alcaloïde cristallisé dans les semences de jusquiame.

Le point capital, à mon avis, était de préparer de l'hyoscyamine pure; je m'adressai donc d'abord aux procédés qui semblaient donner les résultats les plus satisfaisants. Avec celui de Guger et de Hesse que j'essayais d'abord, je n'obtins, après plusieurs tentatives, que des résultats négatifs analogues à ceux trouvés, avant moi, par M. Clin. Avec les procédés de *Ludwig*, *Höhn* et *Reichardt* je ne fus pas plus heureux et les résultats furent toujours les mêmes, c'est-à-dire une masse poisseuse plus ou moins colorée. Cependant par celui de *Höhn et Reichardt* j'obtins dans la masse des rudiments de cristaux. Craignant mon peu d'habitude pour des manipulations chimiques si délicates, je m'adressais alors à des chimistes connaissant à fond la question des alcaloïdes, ils m'avouèrent qu'ils n'avaient jamais pu retrouver l'alcaloïde cristallisé.

Me basant sur ces faits, je cherchais à éliminer toutes les causes qui pouvaient altérer l'alcaloïde. Je m'adressais alors au procédé d'extraction des alcaloïdes de Stass perfectionné par M. Duquesnel, dans ses recherches sur l'aconitine cristallisée. J'obtins dans ces conditions un produit moins coloré mais toujours incristallisable. Par ce procédé, j'avais éliminé une des causes principales d'altération des alcaloïdes, l'emploi d'une trop haute température. Dans celui que je suivis, j'évitais non-seulement une trop forte chaleur, mais encore les alcalis trop puissants.

L'idée de ce procédé me vint en lisant la description de

celui que *Groves* employa pour l'extraction de l'aconitine cristallisée. Mais le traitement du précipité alcaloïdique par l'iodohydragyrate de potassium donnant lieu à une série d'opérations trop compliquées, je l'abandonnai. Je songeai alors à l'iodure de potassium ioduré que M. Bouchardat avait déjà employé pour extraire divers alcaloïdes. Mais avant d'essayer sur la jusquiame ce mode opératoire, je cherchai à isoler quelques alcaloïdes par ce moyen ; ce ne fut qu'après avoir obtenu de l'atropine cristallisée et de la quinine que je me mis à l'œuvre.

Je choisis, comme tous mes prédécesseurs, les semences de jusquiame pour extraire l'hyoscyamine. Mais ces graines contenant une grande quantité d'huile fixe, il fallait l'éliminer au début pour qu'elle ne nous gênât pas dans les opérations subséquentes. Comme moyen d'élimination j'avais à choisir entre l'éther et le sulfure de carbone. L'éther, outre l'huile fixe, s'emparait d'une certaine quantité d'alcaloïde que j'ai pu constater par un traitement à l'eau acidulée. J'eus recours alors au sulfure de carbone qui, lui, se chargeait de toute l'huile sans toucher à l'alcaloïde. C'est à l'appareil d'épuisement de M. Cloëz que j'eus recours dans cette circonstance.

Les graines broyées au moulin, puis débarrassées de leur huile par le traitement précédent sont mises à sécher au soleil ou à une température de 30 à 35 degrés pour chasser l'excès de sulfure de carbone. Elles sont alors devenues très-friables ; on les pulvérise, puis on les mélange avec 2 à 3 °/₀ d'acide tartrique pulvérisé. On les met alors

digérer pendant 2 jours à une température de 30 ou 35°. Après deux digestions semblables, on filtre et on exprime le marc à la presse. Les liqueurs réunies, on les précipite par l'iodure de potassium ioduré en excès (1).

Le précipité est recueilli sur un filtre puis lavé à l'eau distillée. Il s'agit maintenant de le décomposer et de mettre l'alcaloïde en liberté. Ici, c'est encore M. Bouchardat qui nous en fournit les moyens. En effet, pour décomposer le précipité obtenu par son réactif, l'éminent professeur avait eu recours tantôt au zinc, tantôt à l'acide sulfureux. La première méthode nous ayant paru plus longue et plus pénible, nous avons choisi la seconde. Sous l'influence de l'acide sulfureux, la combinaison iodée se trouve transformée en sulfate d'alcaloïde, et en acide iodhydrique et devient presqu'incolore. La solution d'acide sulfureux pouvant être aussi concentrée que l'on veut, on a l'avantage de n'avoir à employer qu'une petite quantité d'eau. La liqueur restante est alors traitée par de la magnésie calcinée, base très-faible qui, malgré son excès, ne peut altérer l'alcaloïde. La masse séchée à basse température, toujours 30 à 35°, est reprise par de l'alcool à 95°. L'alcool est distillé dans le vide. Le résidu qu'on obtient se présente sous la forme d'une masse légèrement colorée. On la traite par du chloroforme pur et sec pour séparer une certaine quantité

(1) Voici la formule de la solution que M. Bouchardat employait à cet effet:

| | |
|---|---|
| Iode | 7,50 |
| Iodure potassium | 15 |
| Eau distillée | 250 |

d'iodure de magnésium qui aurait pu être entraîné par l'alcool. Le résidu chloroformique ne présente alors que quelques petits cristaux enchevêtrés dans une masse visqueuse. On la traite par l'acide sulfurique étendu en ayant soin de mettre la plus petite quantité d'eau possible. On agite avec du chloroforme pour enlever ce qui reste d'impuretés, puis on ajoute à la liqueur filtrée un léger excès d'une solution de potasse. On agite alors avec du chloroforme, on décante rapidement, on répète deux fois ce traitement dans les mêmes conditions que précédemment. On fait évaporer le chloroforme dans une capsule ou un verre de montre, et on trouve pour résidu l'alcaloïde sous forme d'aiguilles soyeuses incolores groupées en étoile, tandis que sur le fond on remarque une masse visqueuse incolore, alcaline aussi et jouissant des mêmes propriétés que les cristaux.

Après avoir enlevé les cristaux déposés sur les parois, nous avons voulu les faire recristalliser, mais le résultat n'a point répondu à notre attente et les cristaux se sont transformés en une matière visqueuse incolore que nous n'avons pu faire cristalliser ensuite.

Heureusement nous avions eu la pensée d'examiner quelques-unes des principales propriétés de ce corps. Nous allons les énumérer. Disons d'abord qu'il ne ressemble en rien à ce que nous livre le commerce sous le nom d'Hyoscyamine; à ce sujet, je me permettrai une observation; toutes les fois que j'ai opéré sur la graine et que j'ai obtenu un alcaloïde, jamais je n'ai perçu cette odeur que l'on

rencontre dans les produits commerciaux, tandis qu'en opérant sur la feuille, j'ai trouvé un corps dont l'odeur rappelait l'hyoscyamine du commerce. Il y aurait là un point intéressant à éclaircir; il se pourrait en effet qu'il y ait dans la jusquiame deux alcaloïdes parfaitement distincts et siégeant dans des parties différentes de la plante.

Revenons aux caractères du corps que nous avons isolé : son odeur est faible et rappelle un peu celle du persil, sa saveur âcre et piquante. Il possède une réaction franchement alcaline et forme avec les acides des sels cristallisables. Avec l'acide sulfurique, nous avons obtenu un sulfate parfaitement cristallisé, avec l'hyoscyamine du commerce nous n'avons jamais pu obtenir de combinaisons cristallisées. Il est assez soluble dans l'eau qu'il rend alcaline, très-soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme qui est son meilleur dissolvant.

La benzine le dissout, mais moins facilement que ces derniers corps. Le réactif de Bouchardat (Iodure de potassium ioduré) donne un précipité brun chocalat.

Celui de Valser (iodohydrargyrate de potassium), un précipité blanc verdâtre en solution acide.

L'iodo-bismuthure de potassium donne aussi un précipité jaune orangé en solution acide.

Le tannin donne aussi un précipité grisâtre, mais les solutions doivent être plus concentrées que précédemment.

Placé sur une lame de platine il fond d'abord en un liquide brunâtre qui se volatilise complètement sans laisser de résidu. Il fond à 90°. Une des propriétés saillantes de ce

corps est son pouvoir mydriatique. Comme l'atropine il dilate la pupille et ses effets persistent quelquefois plus de quarante huit heures. Le sulfate neutre d'ésérine n'a qu'une action momentanée sur l'œil où a été placée l'Hyoscyamine.

Si nous rapprochons ces propriétés de celles que nous connaissons à l'atropine, nous ne pouvons nous empêcher de constater que ces deux corps se ressemblent beaucoup. Même pouvoir mydriatique, même difficulté de cristallisation, même transformation sous des causes diverses en une masse vitreuse à peine colorée, même point de fusion. Malheureusement, pressé par le temps et muni seulement d'une très petite quantité de matière, j'ai dû limiter considérablement mes expériences. Mais dans quelque temps quand il m'aura été permis d'en préparer une plus grande quantité, j'achèverai l'étude des propriétés de ce corps, et tâcherai d'établir par une série d'expériences comparatives, les points qui pourraient encore le rapprocher de l'atropine.

Je dois dire, en terminant, que je suis loin d'être arrivé au but que je me proposais en commençant ce travail. Des circonstances indépendantes de ma volonté m'ont forcé à m'arrêter au moment où, si l'on peut parler ainsi, mon sujet commençait à prendre un corps. Aussi je ne considère ce travail que comme le point de départ de recherches que m'impose un sujet aussi intéressant.

Je croirais manquer à tous mes devoirs si je n'adressais pas à MM. Planchon, Baudrimont, Personne et Jungfleisch mes remerciements les plus sincères pour les bons conseils qu'ils n'ont cessé de me prodiguer dans le cours de ce travail.




---

Vu :

*Vu bon à imprimer*
CHATIN.

E. BAUDRIMONT.

*Vu et permis d'imprimer,*
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
MOURIER.

---

Imp. A. DERENNE, Mayenne. — PARIS, rue St-Séverin, 25.